

BH

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

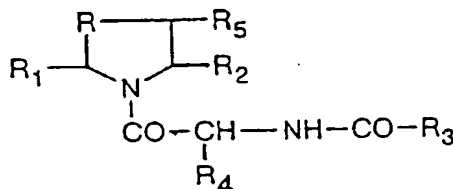
(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07K 5/06, C07D 207/10, A61K 37/02, 31/40		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/15954 (43) Date de publication internationale: 21 juillet 1994 (21.07.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00006 (22) Date de dépôt international: 3 janvier 1994 (03.01.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/00075 7 janvier 1993 (07.01.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CAPET, Marc [FR/FR]; 10, rue de la Galaise, F-94320 Thiais (FR). DUBROEUCQ, Marie-Christine [FR/FR]; 13, villa de Malleville, F-95880 Enghien-les-Bains (FR). MANFRE, Franco [FR/FR]; 3, place Chateaubriand, F-94450 Limeil-Brévannes (FR). MARTIN, Jean-Paul [FR/FR]; 3 bis, rue Victor-Hugo, F-92700 Colombes (FR). (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.	

(54) Title: PYRROLIDINE AND THIAZOLIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND DRUGS CONTAINING SAME

(54) Titre: DERIVES DE PYRROLIDINE ET THIAZOLIDINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

(57) Abstract

Compounds of formula (I), their salts, the preparation thereof and drugs containing same. The compounds of formula (I) have interesting pharmacological properties. Said compounds have a high affinity for cholecystokinin (CCK) and gastrin receptors and are therefore useful in the treatment and prevention of CCK and gastrin-related disorders affecting the nervous system and gastrointestinal tract.



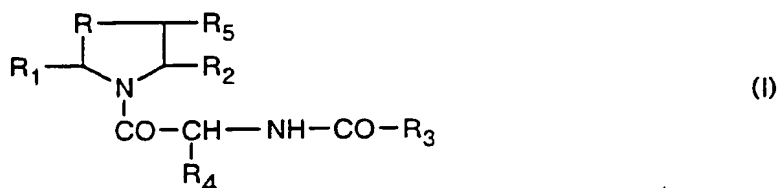
(I)

(57) Abrégé

Composés de formule (I), leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant. Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de la cholécystokinine (CCK) et de la gastrine et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

DERIVES DE PYRROLIDINE ET THIAZOLIDINE. LEUR PREPARATION ET
LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne des dérivés de formule :



5 leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

-soit R représente un radical méthylène, éthylène, SO, SO₂, CHOH ou un atome de soufre, R₁ représente un radical pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou
 10 plusieurs radicaux alkyle, thiènyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolyle éventuellement substitué par un ou
 15 plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyle, -CO-NR₇R₈, -NH-CO-CH₃, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy et R₅ représente un atome d'hydrogène,

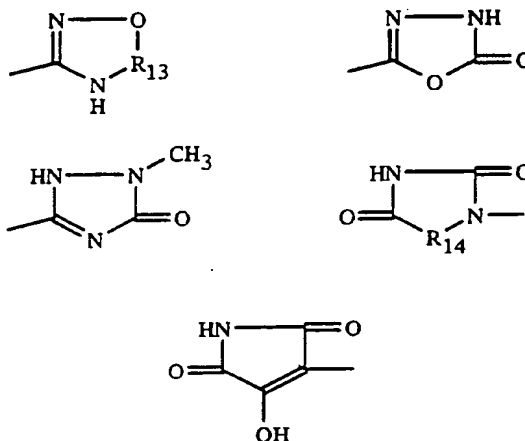
-soit R représente un radical méthylène, R₁ représente un atome
 20 d'hydrogène et R₅ représente un radical phényle,

-soit R représente un radical CHR₆, R₁ et R₅ représentent chacun un atome d'hydrogène,

-R₂ représente un radical alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, cycloalkylalkyloxycarbonyle, -CONR₉R₁₀ ou phényle éventuellement substitué par

un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou hydroxy,

- R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₁, -B(OH)₂, -SO₂-NH-SO₂-R₁₁, -CO-NH-CO-R₁₁,
 5 -CO-NH-SO₂-R₁₁, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₂, -CO-NH-R₁₂,



- et éventuellement par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy,
 10 alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyliminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxylaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo,
 15 -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5,

-R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 20 -R₆ représente un radical phényle,

-R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

5 -R₈ représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R₇ et R₈ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement
10 substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

-R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

15 -R₁₀ représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R₉ et R₁₀ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant
20 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N, S) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- R₁₁ représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

25 - R₁₂ représente un radical tétrazoly-5,

- R₁₃ représente C=O ou S=O,

- R₁₄ représente O ou C=O,

- X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

- alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène.

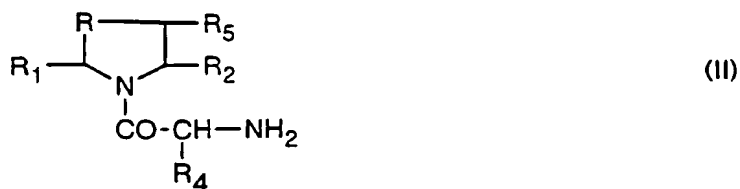
5 Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux ou portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone et les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone.

10 Lorsque R₇ et R₈ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou un cycle tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine.

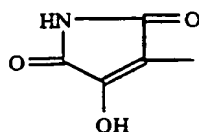
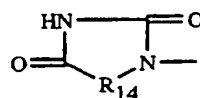
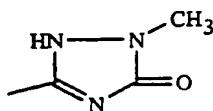
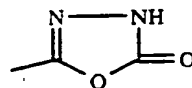
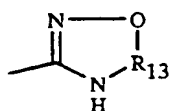
15 Lorsque R₉ et R₁₀ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino, perhydroazépinyl-1, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, pyrrolidinyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2, thiomorpholino ou indolinyll-1, ces cycles pouvant être éventuellement substitués par au moins un radical alkyle.

20 Les composés de formule (I) comportant un ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Les racémiques et les énantiomères de ces composés font également partie de l'invention.

25 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical méthylène, éthylène, CHOH, CHR₆ ou un atome de soufre peuvent être préparés par action d'un dérivé réactif de l'acide carbamique, obtenu éventuellement in situ par action d'un dérivé réactif de l'acide carbonique choisi parmi le N,N'-diimidazole carbonyle, le phosgène, le diphosgène, le triphosgène et le chloroformiate de p-nitrophényle sur un dérivé de formule :



- dans laquelle R représente un radical méthylène, éthylène, CHOH, CHR₆ ou un atome de soufre et R₁, R₂, R₄, R₅ et R₆ ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur une aniline dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₁, -B(OH)₂, -SO₂-NH-SO₂-R₁₁, -CO-NH-CO-R₁₁, -CO-NH-SO₂-R₁₁, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₂, -CO-NH-R₁₂,

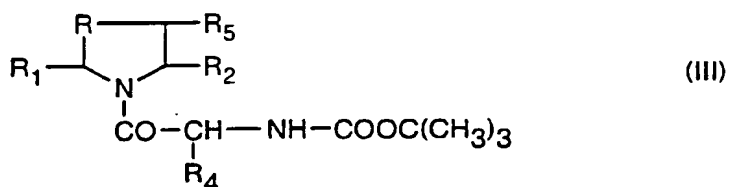


- et éventuellement par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyliminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple) ou un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple) ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

Le dérivé réactif de l'acide carbamique peut être obtenu dans les mêmes conditions de solvant et de température.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par déprotection d'un dérivé de formule :



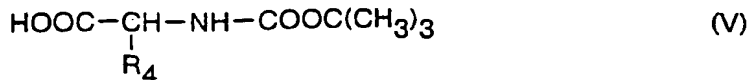
dans laquelle R représente un radical méthylène, éthylène, CHOH, CHR₆ ou un atome de soufre et R₁, R₂, R₄, R₅ et R₆ ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette déprotection s'effectue de préférence au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'acide trifluoroacétique, au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile ou un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), à une température comprise entre 15 et 40°C.

Les dérivés de formule (III) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle R représente un radical méthylène, éthylène, CHOH, CHR₆ ou un atome de soufre et R₁, R₂, R₅ et R₆ ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un acide de formule :



dans laquelle R_4 est défini comme dans la formule (I).

- 5 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou un solvant chloré, en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide par exemple) ou un chloroformiate d'alkyle, à une température comprise entre 10 et 40°C.

Les dérivés de formule (V) peuvent être obtenus selon les méthodes habituelles de protection des amino acides.

- 10 Les dérivés de formule (IV) peuvent être préparés par application ou adaptation des méthodes décrites dans la littérature et des méthodes décrites ci-dessous.

- 15 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R_2 représente un radical alcoxycarbonyle, cycloalkyloxy carbonyle ou cycloalkylalkyloxy carbonyle peuvent être obtenus par estérification d'un acide de formule :



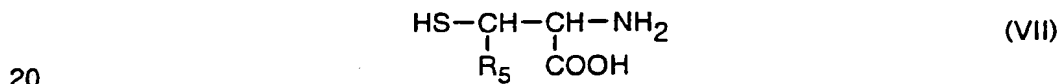
dans laquelle R représente un radical méthylène, éthylène, CHOH , CHR_6 ou un atome de soufre et R_1 , R_5 et R_6 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

- 20 Cette estérification s'effectue généralement au moyen d'un alcool $\text{R}_{15}\text{-OH}$ dans lequel R_{15} représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, en milieu acide, à la température d'ébullition du mélange réactionnel. Pour les composés de formule (IV) pour lesquels R_2 représente un radical tert-butoxycarbonyle on fait réagir l'isobutène, sur un produit de
- 25 formule (VI) au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré, en présence d'un acide tel que l'acide sulfurique, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (VI) pour lesquels R représente un radical méthylène, R₁ est défini comme dans la formule (I) et R₅ représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés par application ou adaptation de la méthode décrite par H.GERSHON et coll., J. Org. Chem., 26, 2347 (1961).

- 5 Les dérivés de formule (VI) pour lesquels R représente un radical CHR₆ et R₁, R₅ et R₆ sont définis comme dans la formule (I) peuvent être préparés par application ou adaptation de la méthode décrite par J. K. THOTTATHIL et coll., Tetrahedron Letters, 27, 151 (1986) et D.R. KRONENTHAL et coll., Tetrahedron Letters, 31, 1241 (1990)
- 10 Les dérivés de formule (VI) pour lesquels R représente un radical méthylène, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₅ représente un radical phényle peuvent être préparés par application ou adaptation de la méthode décrite par Y.N. BELOKON et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2075 (1988) et J. RIVIER et G.R. MARSHALL, Peptides, Chemistry, Structure and
- 15 biology, Proceedings of the Eleventh American Peptide Symposium, July 9-14, 1989 - La Jolla California USA - ESCOM Leiden 1990.

Les dérivés de formule (VI) pour lesquels R représente un atome de soufre, R₁ est défini comme dans la formule (I) et R₅ représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle R₅ représente un atome d'hydrogène, sur un aldéhyde de formule :



dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I).

- 25 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un alcool, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

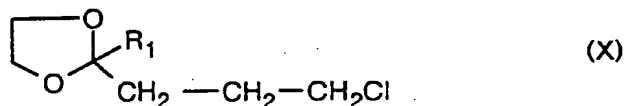
Les dérivés de formule (VI) pour lesquels R représente un radical éthylène, R₁ est défini comme dans la formule (I) et R₅ représente un atome d'hydrogène, peuvent être préparés par réduction des dérivés de formule :



5 dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réduction s'effectue généralement au moyen d'hydrogène, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool, en présence d'un catalyseur tel que l'oxyde de platine, à une température comprise entre 20 et 100°C, éventuellement sous pression ou au moyen de borohydrure de sodium et de carbonate de potassium au sein d'un mélange eau-alcool (éthanol, de préférence), à une température comprise entre 0 et 20°C.

Les dérivés de formule (IX) peuvent être obtenus par action d'un acétamidomalonate d'alkyle sur un dérivé de formule :



15 dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I) suivi de l'hydrolyse, de la décarboxylation et de la deshydratation du produit obtenu en opérant par chauffage dans l'acide chlorhydrique aqueux, l'action de l'acétamidomalonate d'alkyle sur le produit de formule (X) étant effectuée au sein d'un alcool, en présence d'une base telle qu'un alcoolate de métal

20 alcalin, à la température d'ébullition du solvant.

Les dérivés de formule (X) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par M. T. WILLS et coll., J. Org. Chem., 45 (12), 2495 (1980).

Les dérivés de formule (IV) peuvent également être obtenus par

25 déprotection d'un dérivé de formule :

10



- dans laquelle R représente un radical méthylène, éthylène, CHOH, CHR₆ ou un atome de soufre, R₁ R₂, R₅ et R₆ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Z représente un radical alkyle et de préférence tert-butyle, étant entendu que lorsque R₂ représente un radical tert-butoxycarbonyl, Z ne peut pas être méthyle ou éthyle.

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré, au moyen d'iodotriméthylsilane, à une température comprise entre 15°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 Les dérivés de formule (XI) pour lesquels R représente un radical méthylène, R₁ représente un radical phényle, thiényl-2 éventuellement substitué, furyl-2 éventuellement substitué ou indolyl-3 éventuellement substitué, R₂ représente un radical alcoxycarbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, cycloalkylalkyloxycarbonyl et R₅ représente un atome d'hydrogène, peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle R₁ représente un radical phényle, thiényl-2 éventuellement substitué, furyl-2 éventuellement substitué ou indolyl-3 éventuellement substitué, sur un dérivé de formule :



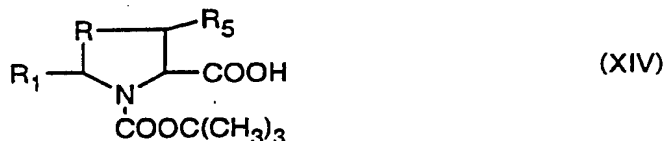
20

dans laquelle R représente un radical méthylène, R₂ et R₅ ont les mêmes significations que ci-dessus, R₁₆ représente un radical alcoxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone et Z représente un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement en présence d'un acide fort tel que l'acide p-toluènesulfonique ou d'un acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium, éventuellement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant aromatique, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (XIII) peuvent être préparés par application ou adaptation de la méthode décrite par T. SHONO et coll., J. Am. Chem. Soc., 104, 6697 (1982).

Les dérivés de formule (XI) pour lesquels R₂ représente un radical alcoxycarbonyle, cycloalkyloxy carbonyle ou cycloalkylalkyloxy carbonyle et Z représente un radical tert-butyle peuvent être préparés par estérification d'un acide de formule :



dans laquelle R représente un radical méthylène, éthylène, CHOH, CHR₆ ou un atome de soufre, R₁, R₅ et R₆ ont les mêmes significations que dans la formule (I).

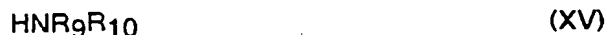
Cette estérification s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour l'estérification des acides de formule (VI) ou au moyen d'un alcool, en présence de chlorure de tosyle, au sein de la pyridine.

Les acides de formule (XIV) peuvent être obtenus par action de dicarbonate de ditert-butyle sur un acide de formule (VI).

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'eau, le dioxanne ou un mélange de ces solvants, en présence d'un carbonate de métal alcalin, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (XI) pour lesquels R₂ représente un reste -CONR₉R₁₀ et Z représente un radical tert-butyle peuvent être obtenus par

réaction d'un acide de formule (XIV) ou un dérivé réactif de cet acide sur une amine de formule :



dans laquelle R_9 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la formule (I).

- 5 Lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température
- 10 comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

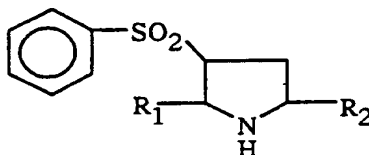
Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide).

- 15 On opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la
- 20 température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

- 25 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R représente un radical méthylène, R_1 est défini comme dans la formule générale (I) à l'exception des radicaux ou des substituants pouvant être altérés lors d'une réduction (par exemple radical quinolyli ou substituant nitro), R_2 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyles, alcoxy et hydroxy et R_5 représente un atome
- 30 d'hydrogène peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par C.G. OVERBERGER et Coll., J. Amer. Chem. Soc.,

91, 887 (1969). Cette méthode met en jeu des réductions de pyrroles qui peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans Synthesis, 613 (1991), Tetrahedron Letters 4407-4410 (1986).

- Les dérivés de formule (IV), pour lesquels R représente un radical méthylène, R₁ représente un radical pyridyle éventuellement substitué, quinolye éventuellement substitué, naphtyle éventuellement substitué ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyle, -CO-NR₇R₈ ou -NH-CO-CH₃, R₂ représente un radical alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle ou cycloalkylalkyloxycarbonyle et R₅ représente un atome d'hydrogène peuvent également être obtenus par réduction d'un dérivé de formule :

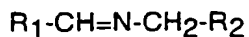


(XVI)

- 15 dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que précédemment.

Cette réduction s'effectue généralement au moyen d'un amalgame mercure-sodium, en présence de dihydrogénophosphate de sodium ou d'hydrogénophosphate de sodium, au sein d'un solvant tel qu'un alcool (méthanol par exemple), le tétrahydrofuranne, l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre -10 et 40°C, ou au moyen de magnésium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 25 Les dérivés de formule (XVI) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :

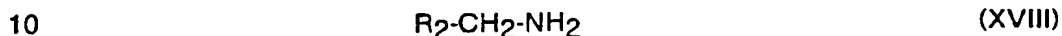


(XVII)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que précédemment sur la phényl vinylsulfone.

Cette réaction s'effectue généralement en présence d'un sel métallique tel que le bromure de lithium ou l'acétate d'argent et d'une
5 trialkylamine telle que la triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (XVII) peuvent être obtenus par action d'un aldéhyde de formule (VIII) dans laquelle R_1 a les mêmes significations que précédemment sur une amine de formule :



dans laquelle R_2 a les mêmes significations que précédemment.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure (benzène, toluène par exemple), un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), éventuellement en présence
15 d'acide p-toluène sulfonique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R représente un radical méthylène, R_1 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy et hydroxy
20 ou naphthyle éventuellement substitué et R_2 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy et hydroxy et R_5 représente un atome d'hydrogène peuvent également être obtenus par réaction d'éthylène sur un dérivé de
25 formule (XVII) dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que précédemment.

L'éthylène peut être formé in situ par décomposition de tétrahydrofuranne en présence d'une base telle que le butyllithium, à une température comprise entre 0 et 25°C. On peut également ajouter de l'éthylène, en présence de diisopropylamide de lithium, au sein du
30 tétrahydrofuranne, à une température voisine de 20°C.

- Les composés de formule (IV) pour lesquels R représente un radical méthylène ou CHOH, R₁ représente un radical pyridyle, naphtyle, quinolye ou phényle, R₂ représente un radical alcoxycarbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, cyclalkylalkyloxycarbonyl ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou hydroxy et R₅ représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par réduction d'un dérivé de formule :

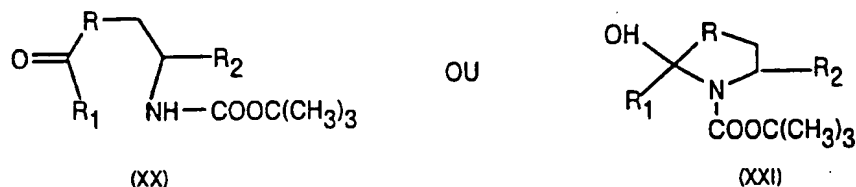


dans laquelle R, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que précédemment.

- 10 Cette réduction s'effectue de préférence au moyen d'hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que l'oxyde de platine, au sein d'un solvant inerte tel que l'éthanol, à une température voisine de 20°C, ou au moyen de borohydrure de sodium et de carbonate de potassium au sein d'un mélange eau-alcool (éthanol de préférence), à une température comprise entre 0 et 20° C.

- Les dérivés de formule (XIX) peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par A. MKAIRI et J. HAMELIN, Tetrahedron Letters, 28, 1397 (1987), A. VAN DER WERF et R.M. KELLOGG, Tetrahedron Letters, 32, 3727 (1991), E. KATO et Coll., Chem. Pharm. Bull., 33, 4836 (1985), J. ACKERMANN et Coll., Helv. Chim. Acta, 73, 122 (1990).

Les dérivés de formule (XIX) peuvent également être obtenus par déprotection et déshydratation d'un dérivé de formule :



dans lesquelles R, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que précédemment, ou d'un mélange de ces dérivés.

- 5 Ces déprotection et déshydratation s'effectuent généralement au moyen d'acide trifluoroacétique ou d'iodotriméthylsilane, au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), à une température voisine de 20° C.

Les dérivés de formule (XX) et (XXI) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :



- 10 dans laquelle R₁ a les mêmes significations que précédemment et R₁-M représente un dérivé organomagnésien, organolithien ou un cuprate, sur un dérivé carbonylé de formule :



dans laquelle R et R₂ ont les mêmes significations que précédemment.

- 15 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, à une température comprise entre -78 et 20°C.

- 20 Les dérivés de formule (XXIII) peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par J. ACKERMANN et coll., Helv. Chim. Acta, 73, 122 (1990), T. OHTA et coll., Chem. Lett., 2091 (1987) ou T. OHTA et Coll., Tetrahedron Letters, 29, 329 (1988). De préférence, on fait réagir le dicarbonate de ditert-butyle sur un dérivé de formule :



dans laquelle R et R₂ ont les mêmes significations que précédemment.

Cette réaction s'effectue généralement en présence de triéthylamine et de diméthylamino-4 pyridine, au sein d'un solvant chloré tel que le dichlorométhane, à une température voisine de 20° C.

Les dérivés de formule (XXIV) peuvent être obtenus par application
5 ou adaptation des méthodes décrites par T. KOLASA et coll., J. Org. Chem.,
55, 1711 (1990), A. L. JOHNSON et coll., J. Med. Chem., 28, 1596 (1985) et
B. RIGO et coll., J. Het. Chem., 25, 49 (1988), R.W. ROSENMUND et
P. ENGELS, Arch. Pharm., 284, 16 (1951), C.F. KOELSCH et
C.H. STRATTON, J. Am. Chem. Soc., 66, 1883 (1944), S. WIDEQUIST, Ark.
10 Kemi, Mineral. Geol., 26, 1 (1948), J. SINNREICH et D. ELAD, Tetrahedron
Letters, 24, 4509 (1968), G.R. BROWN et Coll., J. Chem. Soc, Chem
Commun, 1973 (1984).

Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R représente un atome de
soufre, R₁ est défini comme dans la formule (I), R₂ représente un radical
15 phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
parmi les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy et R₅ représente un atome
d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (VIII) sur
un amino-2 phényl-2 éthanethiol dont le noyau phényle est éventuellement
substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle,
20 alcoxy, hydroxy.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel
qu'un alcool, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les amino-2 phényl-2 éthanethiols dont le noyau phényle est
éventuellement substitué peuvent être préparés par application ou adaptation
25 de la méthode décrite dans le brevet JP 57 197 447 qui met en oeuvre des
amino-2 phényl-2 éthanols qui sont préparés par application ou adaptation
des méthodes décrites par Z.L. KIS et J. MORLY, EP 258 191, J. PLESS,
CH 590 820, S. MIYAMOTO et Coll. EP 432 661, J. SUZUKI et Coll.
EP 345 775.

30 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R₂ représente un phényle
éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les
radicaux alkyle, alcoxy ou hydroxy, R représente un radical méthylène, R₁

représente un atome d'hydrogène et R₅ représente un radical phényle peuvent être préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par W.H. PEARSON et Coll., J. Am. Chem. Soc., 114, 1329 (1992), O. TSUGE et Coll., Bull. Chem. Soc. Japan, 59, 2537 (1986).

- 5 Ces dérivés peuvent également être préparés par réduction des pyrroles et des pyrrolines correspondants par application ou adaptation des méthodes décrites par C.G. OVERBERGER et Coll. J. Am. Chem. Soc., 91, 687 (1969).

- 10 Ces pyrroles et ces pyrrolines peuvent être préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par M. OHNO et Coll., Tetrahedron Letters, 32, 5093 (1991), S.C. CHERKOFISKY, US 4 267 184, S.C. CHERKOFISKY et G.A. BOSWELL Jr., EP 25884, O. TSUGE et Coll. Bull. Chem. Soc. Japan, 59, 1809 (1986).

- 15 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R représente un radical éthylène, R₂ représente un phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou hydroxy, R₅ représente un atome d'hydrogène et R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par C.G. OVERBERGER et Coll., J. Am. Chem. Soc., 79, 20 6430 (1957), J. THESING et H. MEYER, Ann., 609, 46 (1957), D.Y. JACKSON et P.G. SCHULTZ, J. Am. Chem. Soc., 113, 2319 (1991), C.G. OVERBERGER et L.P. HERIN, J. Org. Chem., 27, 2423 (1962).

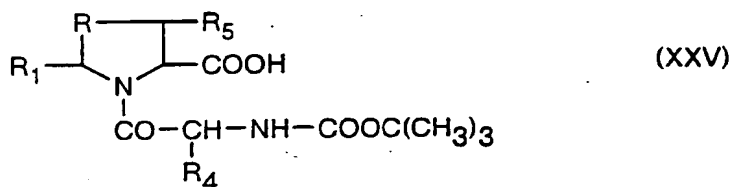
- 25 Certaines de ces méthodes mettent en oeuvre des réductions de pipéridéines qui peuvent aussi être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par H. QUAIST et B. MUELLER Chem. Ber., 116, 3931 (1983), R. WEIL et N. COLLIGNON, C. Rend. Acad. Sci. Ser. C, 275, 299 (1972) et Bull. Soc. Chim. Fr., 258 (1974).

- 30 Les dérivés de formule (IV) pour lesquels R₂ représente un phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou hydroxy, R représente un radical CHR₆, R₁ et R₅ représentent chacun un atome d'hydrogène et R₆ représente un radical phényle peuvent être préparés par application ou adaptation des méthodes

décrites par M.C. KLOEZEL, J. Am. Chem. Soc., 69, 2271 (1947),
 W.H. PEARSON et Coll., J. Am. Chem. Soc., 114, 1329 (1992), O. TSUGE et
 Coll., Bull. Soc. Japan, 59, 2537 (1986), M. CARRIOU et Coll., Can. J.
 Chem., 61, 2359 (1983), E. BREWER et D. MELUMAD, J. Org. Chem., 37,
 5 3949 (1972).

Certaines de ces méthodes mettent en oeuvre des réductions de
 pyrroles et de pyrrolines qui peuvent aussi être obtenues par application ou
 adaptation des méthodes décrites par C.F.H. ALLEN et C.V. WILSON, Org.
 Synth. Coll. Vol. III, 358 (1955), W. DAVEY et D.J. TIVEY, J. Chem. Soc.,
 10 2276, (1958), W. CHEN et Coll., Chin. Chem. Lett., 2, 439 (1991),
 S.M. BLOOM et P.P. GARCIA, US 3 883 555 et US 3 691 161.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels R₂ représente un radical
 alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle ou cycloalkylalkyloxycarbonyle
 peuvent également être obtenus par estérification d'un acide de formule :



15

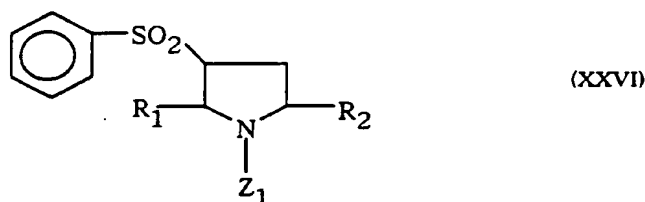
dans laquelle R, R₁, R₄, R₅ et R₆ ont les mêmes significations que dans la
 formule (I).

Cette réaction s'effectue de préférence dans les mêmes conditions
 que celles décrites précédemment pour l'estérification des composés de
 20 formule (XIV).

Les acides de formule (XXV) peuvent être obtenus par hydrolyse des
 esters méthyliques ou éthyliques correspondants de formule (III).

Cette hydrolyse s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte
 tel que l'eau, le dioxanne ou un mélange de ces solvants, au moyen d'une
 25 base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse), à une
 température voisine de 20°C.

- Les dérivés de formule (III) pour lesquels R représente un radical méthylène, R₁ représente un radical pyridyle éventuellement substitué, quinolye éventuellement substitué, naphthyle éventuellement substitué ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis
- 5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyle, -CO-NR₇R₈ ou -NH-CO-CH₃, R₂ représente un radical alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle ou cycloalkylalkyloxycarbonyle et R₅ représente un
- 10 atome d'hydrogène peuvent être obtenus par réduction des dérivés de formule :



- dans laquelle Z₁ représente un radical -CO-CH(R₄)-NH-COOC(CH₃)₃, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que précédemment et R₄ a les mêmes significations que dans la formule (I).

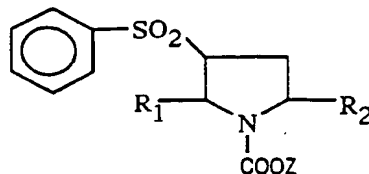
- 15 Cette réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour la réduction des dérivés de formule (XVI).

Les dérivés de formule (XXVI) peuvent être obtenus par action d'un acide de formule (V) sur un dérivé de formule (XVI).

- 20 Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou un solvant chloré, en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide par exemple) ou un chloroformiate d'alkyle, à une température comprise entre 10 et 40°C.

- 25 Les dérivés de formule (XI) pour lequel R représente un radical méthylène et Z représente un radical tert-butyle peuvent être obtenus par réduction des dérivés de formule :

21



(XXVII)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Z représente un radical tert-butyle.

Cette réduction s'effectue dans les mêmes conditions que celle
5 décrites précédemment pour la réduction des dérivés de formule (XVI).

Les dérivés de formule (XXVII) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (XVI) avec le dicarbonate de ditert-butyle.

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence d'une base organique
10 telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou d'un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin, à une température voisine de 20°C.

Les anilines éventuellement substituées sont commercialisées ou peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par R. SCHRÖTER, Methoden der organischen Chemie, Houben Weil, Band
15 XI/1, p 360; G.J. ESSELEN et coll., J. Am. Chem. Soc., 36, 322 (1914); G. ADRIANT et coll., Bull. Soc. Chim. FR, 1511 (1970); W.A. JACOBS et coll., J. Am. Chem. Soc., 39, 2438 (1917) et J. Am. Chem. Soc., 39, 1438 (1917) et dans les exemples.

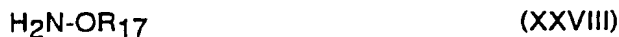
Les composés de formule (I) pour lesquels R_3 représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical carboxy,
20 -alk-COOH, -O-alk-COOH, -alk'-COOH, -CH=CH-COOH, -CO-COOH, -S-alk-COOH, -SO-alk-COOH, -SO₂-alk-COOH, -C(=NOH)-COOH, -O-CH₂-alk'-COOH ou -CX=N-O-alk-COOH et R_1 , R_2 , R_5 et R_6 sont définis comme dans la formule (I) peuvent également être préparés par hydrolyse
25 ou, selon le cas, hydrogénolyse des esters correspondants de formule (I).

Lorsque l'on utilise les esters d'alkyle ou de phénylalkyle, il est avantageux d'effectuer l'hydrolyse au moyen d'une base telle que la soude,

- la potasse ou l'hydroxyde de lithium, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 20°C et 40°C. Lorsque l'on utilise un ester de triméthylsilyléthyle, il est avantageux d'opérer au sein d'un solvant inerte tel
- 5 que le tétrahydrofuranne, au moyen d'un fluorure tel que le fluorure de tétrabutylammonium, à une température comprise entre 10 et 40°C. Lorsque l'on utilise des esters de phénylalkyle, il est peut être aussi avantageux d'effectuer une hydrogénolyse au moyen d'hydrogène ou de formiate d'ammonium en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon
- 10 dans un solvant tel que le méthanol ou l'acétate d'éthyle.

Les esters de triméthylsilyléthyle peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par H. GERLACH, *Helv. Chim. Acta*, 60, 3039 (1977).

- Les composés de formule (I) pour lesquels R₃ représente un radical
- 15 phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical hydroxyiminoalkyle ou alcoxyiminoalkyle peuvent également être préparés par action du dérivé acylé correspondant de formule (I) sur un dérivé de formule :



- 20 dans laquelle R₁₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), l'eau ou un mélange de ces solvants, à la température d'ébullition du solvant et éventuellement en présence d'une base telle que la pyridine.

- 25 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical SO ou SO₂, R₁, R₂ et R₅ sont définis comme dans la formule générale (I) peuvent être préparés par oxydation des composés de formule (I) correspondants pour lesquels R représente un atome de soufre, étant entendu que les autres radicaux et les autres substituants sont choisis de
- 30 telle manière qu'ils soient insensibles aux conditions de la réaction.

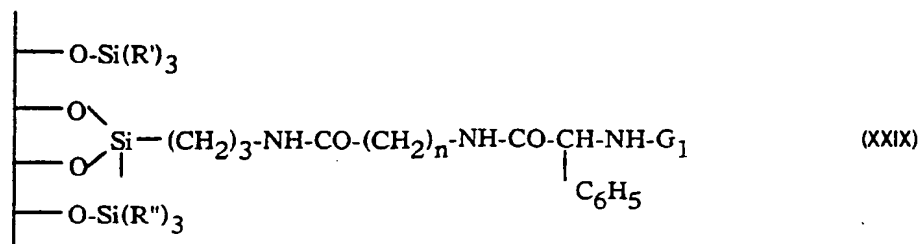
Cette oxydation s'effectue généralement au moyen d'oxone^R (peroxymonosulfate de potassium) commercialisé par Aldrich, au sein d'un alcool tel que le méthanol ou un mélange méthanol-eau, à une température voisine de 25°C.

- 5 Il est entendu pour l'homme de métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire afin d'éviter des réactions secondaires d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amine, alcool, acide et cétone tels que ceux décrits par T. W. GREENE, Protective groups in organic synthesis, John Wiley and Sons, New
10 York. Par exemple, les fonctions amine peuvent être bloquées sous forme de carbamates de tert-butyle ou de méthyle puis régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou sous forme de carbamates de benzyle puis régénérées par hydrogénation après avoir mis en oeuvre le procédé selon l'invention. Les fonctions alcool peuvent par exemple être bloquées sous
15 forme de benzoate puis régénérées par hydrolyse en milieu alcalin après avoir mis en oeuvre le procédé selon l'invention.

- Les énantiomères des composés de formule (I) contenant au moins un site asymétrique peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale ou par synthèse à
20 partir des précurseurs chiraux.

- Comme phase chirale, on utilise de préférence une phase dont le sélecteur chiral, qui est, de préférence, la dinitro-3,5 benzoyl-D-phénylglycine, est éloigné de la silice par un bras aminoalcanoyle contenant 3 à 14 atomes de carbone fixé sur les fonctions amines d'une
25 silice aminopropyle et dont les fonctions silanols libres sont bloquées par des radicaux trialkoxysilyles.

Cette phase chirale peut être définie par la structure suivante :



dans laquelle les symboles R', identiques ou différents, et R'', identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyles contenant 1 à 10 atomes de carbone, G₁ représente un groupement électro-attracteur et n représente un nombre entier compris entre 3 et 13 inclusivement.

De préférence, l'un des symboles R' représente un radical alcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone et les deux autres représentent un radical alcoyle contenant 1 à 2 atomes de carbone et de préférence un radical méthyle, les symboles R" sont identiques et représentent un radical méthyle ou éthyle, G₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué, de préférence, par un ou plusieurs radicaux nitro tels que le radical dinitro-3,5 benzoyle et n est égal à 10.

La phase chirale peut être préparée par action sur une silice aminopropyle de l'anhydride d'un acide aminoalcanoïque contenant 3 à 14 atomes de carbone dont la fonction amine est protégée par un groupement protecteur tel que le radical tert-butoxycarbonyl, suivie du blocage d'une partie des fonctions silanols par des radicaux $\text{Si}(\text{R}')_3$ tels que définis précédemment, puis, après élimination du groupement protecteur de la fonction amine, de l'amidification au moyen de D-phénylglycine dont la fonction amine est protégée par un groupement électroattracteur G_1 tel que défini précédemment, et enfin du blocage des fonctions silanols résiduelles par des radicaux $\text{Si}(\text{R}'')_3$ tels que définis précédemment.

Généralement, l'action de l'anhydride d'un acide aminoalcanoïque protégé sur la silice aminopropyle est effectuée en opérant dans un solvant organique anhydre tel que le diméthylformamide à une température voisine de 20° C.

Le blocage des fonctions silanols par des groupements $-\text{Si}(\text{R}_3)$ tel que définis précédemment est effectuée par action d'un halogénotrialkylsilane sur la silice aminopropyle greffée par des restes aminoalcanoyles en opérant dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène en présence d'un agent basique tel que la pyridine.

L'élimination des groupements protecteurs des restes aminoalcanoyles s'effectue généralement, lorsque le groupement protecteur est un radical tert.butoxycarbonyl, par action de l'acide trifluoroacétique dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène.

L'amidification au moyen de la D-phénylglycine dont la fonction amine est protégée est effectuée en présence d'un agent de condensation tel que la N-éthoxycarbonyl éthoxy-2 dihydro-1,2 quinoléine en opérant dans un solvant organique anhydre tel que le diméthylformamide.

Le blocage des fonctions silanols résiduelles par des radicaux $-\text{Si}(\text{R}^*)_3$ tels que définis précédemment est généralement effectuée au moyen de trialkylsilylimidazole en opérant dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extractions.

Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon des méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'une amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl- β -phénéthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de la cholécystokinine (CCK) et de la gastrine et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la dépression, de la neurodégénération, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de la dyskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs sensibles à la CCK, comme régulateur de l'appétit, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments et comme constricteur de la pupille de l'oeil.

Ces composés ont également un effet de potentialisation sur l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. En outre, ils peuvent avoir un effet analgésique propre.

Par ailleurs, les composés ayant une forte affinité pour les récepteurs CCK modifient les capacités de mémorisation. En conséquence, ces composés peuvent être efficaces dans les troubles de la mémoire.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs CCK a été déterminée selon une technique inspirée de celle de A. SAITO et coll. (J. Neuro. Chem., 37, 483-490 (1981)) au niveau du cortex cérébral et au niveau du pancréas.

- 5 Dans ces tests, la Cl_{50} des composés de formule (I) est généralement inférieure ou égale à 1000 nM.

- Par ailleurs, il est connu que les produits qui reconnaissent les récepteurs centraux de la CCK ont une spécificité similaire pour les récepteurs de la gastrine dans le tractus gastrointestinal (BOCK et coll., J. Med. Chem., 32, 16-23 (1989); REYFELD et coll., Am. J. Physiol., 240, G255-266 (1981); BEINFELD et coll., Neuropetides, 3, 411-427 (1983).

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL_{50} est généralement supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

- 15 L'exemple suivant illustre l'invention sans la limiter.

EXEMPLE 1

- Une solution de 1,6 g d'[[[imidazolyl-1 carboxamido)-2 acétyl]-3 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) et de 1,4 g d'amino-3 phénylméthanesulfinate de sodium dans 55 cm³ d'un mélange toluène-diméthylformamide (90/10 en volumes) est chauffée à reflux pendant 4 heures. Après retour à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est dilué par 20 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 N et extrait par 2 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 50 cm³ d'eau puis extraites par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Les phases aqueuses basiques sont réunies, amenées à un pH voisin de 1 par addition d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 1N et extraites par 2 fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 25 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 0,03 g d'acide [[[tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3

uréido)-3 phénylméthanesulfonique-(2R,4R) sous forme d'un produit amorphe.

RMN (δ ppm, DMSO D_6 + 2 gouttes de CD_3COOD , 393 K) : 1,50 (s, 9H, CO_2tBu); 3,20 à 3,60 (mt, 2H, $-S-CH_2-$), 3,85 (s, 2H, $Ar-CH_2-SO_2-$), 3,70 à 4,20 (mt, 2H, $N-CH_2-CO-$), 5,00 (mt, 1H, $N-CH-CO-$), 6,53 (s, 1H, $N-CH-S-$), 6,80 à 8,00 (mt, 8H, Aromatiques).

A.- L'[(imidazolyl-1 carboxamido)-2 acétyl]-3 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 7,0 g d'(amino-2 acétyl)-3 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute lentement, à une température voisine de 25°C, une solution de 4,8 g de N,N'-diimidazole-carbonyle dans 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 12 heures à une température voisine de 25°C puis concentré à sec sous pression réduite à 35°C. Le résidu obtenu est dissous dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 2 fois 50 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 8,7 g d'[(imidazolyl-1 carboxamido)-2 acétyl]-3 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

B.- L' (amino-2 acétyl)-3 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 15,0 g de (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) dans 150 cm³ de chloroforme, on ajoute goutte à goutte 5,4 cm³ d'iodotriméthylsilane à une température voisine de 25°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à une température voisine de 25°C, puis on ajoute 50 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation et extraite par 2 fois 50 cm³ de chloroforme. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par 50 cm³ d'eau, 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 10,0 g

d'(amino-2 acétyl)-3 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

C.- Le (tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 (fluoro-2 phényl)-2
5 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) peut être préparé de la
manière suivante : à une solution de 25,0 g de (fluoro-2 phényl)-2
thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R) et de 15,5 g d'acide
tert-butoxycarbonylamino-2 acétique dans 150 cm³ d'acétonitrile anhydre
maintenue à une température voisine de 0°C, on ajoute en 30 minutes une
10 solution de 18,2 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 75 cm³
d'acétonitrile anhydre. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à
une température voisine de 25°C. Le produit insoluble est séparé par
filtration, lavé par 3 fois 20 cm³ d'acétonitrile et le filtrat est concentré à sec
sous pression réduite à 40°C. Le produit brut obtenu est purifié par
15 chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (30-70 en
volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et
concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 25,0 g de
(tert-butoxycarbonylamino-2 acétyl)-3 (fluoro-2 phényl)-2
thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R) sous forme d'une huile
20 utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D.- Le (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R)
peut être préparé de la manière suivante : à une suspension refroidie à une
température voisine de 5°C de 5,7 g d'acide (fluoro-2 phényl)-2
thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) dans 60 cm³ de chloroforme, on ajoute
25 goutte à goutte 1,5 cm³ d'acide sulfurique concentré. Le milieu réactionnel
est saturé par de l'isobutène pendant 3 heures en maintenant la température
du milieu réactionnel au voisinage de 5°C. Après retour à une température
voisine de 25°C, l'agitation est poursuivie pendant 12 heures. Le milieu
réactionnel est traité par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée
30 d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée et la
phase aqueuse est extraite par 2 fois 40 cm³ de chloroforme. Les phases
organiques réunies sont lavées par 50 cm³ d'eau et par 50 cm³ d'une
solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de
magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient

ainsi 5,8 g de (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2RS, 4R) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- 5 E.- L'acide (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 21,2 g de L-cystéine dans 150 cm³ d'éthanol, on ajoute, à une température voisine de 50°C, 22,7 g de fluoro-2 benzaldéhyde. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à une température voisine de 25°C, le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 2 fois 50 cm³ d'éthanol et 2 fois 50 cm³ d'oxyde de diéthyle. On obtient ainsi 28,2 g d'acide (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylique-4-(2RS,4R) fondant à 147°C.

- 15 F.- L'amino-3 phénylméthanesulfinate de sodium peut être préparé de la manière suivante : dans un monocol purgé à l'azote on introduit successivement une solution de 7 g de nitro-3 phénylméthanesulfinate de sodium dans 1000 cm³ d'éthanol et 10,0 g de nickel de Raney. La suspension est agitée pendant 1 heure sous atmosphère d'hydrogène (100 kPa) à une température voisine de 25°C puis on ajoute du charbon et on sépare le catalyseur par filtration. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 6,0 g d'amino-3 phénylméthanesulfinate de sodium sous forme d'une meringue blanche hygroscopique, utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- 25 G.- Le nitro-3 phénylméthanesulfinate de sodium peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 16,6 g de [(nitro-3 phényl)-méthylsulfonyl]-2 benzothiazole dans 400 cm³ d'un mélange éthanol-tétrahydrofurane (10/90 en volumes) on ajoute 3,8 g de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à une température voisine de 25°C. L'insoluble est séparé par filtration et lavé par 2 fois 50 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi 9,2 g de nitro-3 phénylméthanesulfinate de sodium sous forme d'une poudre jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

30 H.- Le [(nitro-3 phényl)-méthylsulfonyl]-2 benzothiazole peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 20,0 g de [(nitro-3 phényl)-méthylthio]-2 benzothiazole dans 1000 cm³ d'acide acétique, on additionne

- en 45 minutes une solution de 12,6 g de permanganate de potassium dans 750 cm³ d'eau. Le milieu réactionnel est agité pendant 18 heures à une température voisine de 25°C, puis on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse de 6,5 g de sulfite de sodium dans 50 cm³ d'eau. Le solide, ainsi
- 5 précipité, est séparé par filtration et lavé par 20 cm³ d'éthanol et 30 cm³ d'oxyde de diéthyle. On obtient ainsi, 19,2 g de [(nitro-3 phényl)-méthylsulfonyl]-2 benzothiazole sous forme d'une poudre blanche fondant à 168°C.
- 10 I.- Le [(nitro-3 phényl)-méthylthio]-2 benzothiazole peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 25,9 g de mercapto-2 benzothiazole dans 500 cm³ de méthanol, on ajoute 150 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N puis 25,0 g de chlorure de nitro-3 phénylméthyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à une température voisine de 25°C puis concentré à sec sous pression réduite à 40°C. Le résidu
- 15 obtenu est repris dans 500 cm³ d'eau et extrait par 4 fois 250 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 39,3 g de [(nitro-3 phényl)-méthylthio]-2 benzothiazole sous forme d'une poudre jaune fondant à 160°C.
- 20 Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) sous forme libre ou sous forme d'un sel, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie
- 25 orale, parentérale, rectale ou topique.
- Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon,
- 30 cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine.

- 5 Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

- 25 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

- En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la dépression, de la neurodégénération, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de

- la dyskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs sensibles à la CCK, des troubles de la mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments, comme
- 5 constricteurs de la pupille de l'oeil, comme analgésiques, comme potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments analgésiques narcotiques et non narcotiques et comme régulateurs de l'appétit.

- Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises
- 10 entre 0,05 g et 1 g par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

- 15 Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- | | | |
|----|--|-------|
| 20 | - acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylméthanesulfinique-(2R,4R)..... | 50 mg |
| | - Cellulose..... | 18 mg |
| | - Lactose..... | 55 mg |
| | - Silice colloïdale..... | 1 mg |
| 25 | - Carboxyméthylamidon sodique..... | 10 mg |
| | - Talc..... | 10 mg |
| | - Stéarate de magnésium..... | 1 mg |

EXEMPLE B

- On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à
- 30 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylméthanesulfonique-(2R,4R).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
5	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
10	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

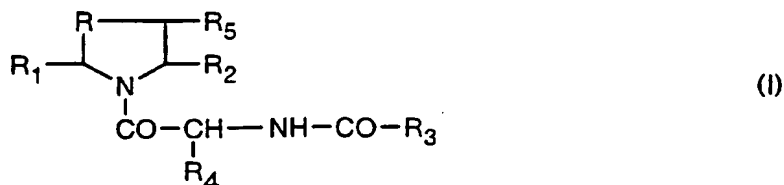
EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif
 15 ayant la composition suivante :

	- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylméthanesulfonique-(2R,4R).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
20	- Alcool benzylique.....	0,06 cm ³
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 cm ³
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 cm ³
25	- Eau.....q.s.p.	4 cm ³

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



dans laquelle

- 5 -soit R représente un radical méthylène, éthylène, SO, SO₂, CHOH ou un atome de soufre, R₁ représente un radical pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphtylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyl, -CO-NR₇R₈, -NH-CO-CH₃, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy et R₅ représente un atome d'hydrogène,

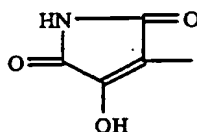
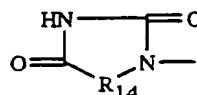
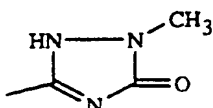
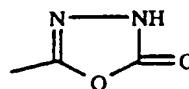
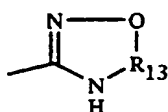
-soit R représente un radical méthylène, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₅ représente un radical phénylène,

- 20 -soit R représente un radical CHR₆, R₁ et R₅ représentent chacun un atome d'hydrogène,

-R₂ représente un radical alcoxycarbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, cycloalkylalkyloxycarbonyl, -CONR₉R₁₀ ou phénylène éventuellement substitué par

un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou hydroxy,

- R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux -alk-SO₂H, -SO₂-NH-CO-R₁₁, -B(OH)₂, -SO₂-NH-SO₂-R₁₁, -CO-NH-CO-R₁₁,
 5 -CO-NH-SO₂-R₁₁, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₂, -CO-NH-R₁₂,



- et éventuellement par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy,
 10 alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyliminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo,
 15 -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5,

-R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 20 -R₆ représente un radical phényle,

-R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- 5 -R₈ représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R₇ et R₈ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement
10 substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

-R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- 15 -R₁₀ représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R₉ et R₁₀ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant
20 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N, S) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- R₁₁ représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

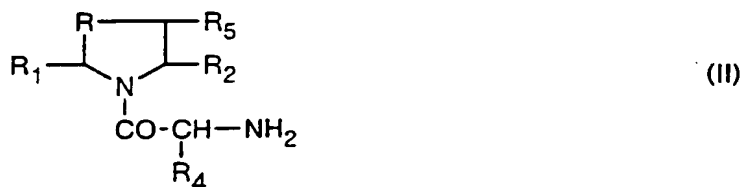
- 25 - R₁₂ représente un radical tétrazolyl-5,

- R₁₃ représente C=O ou S=O,

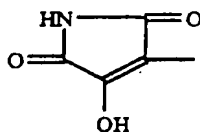
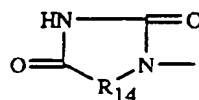
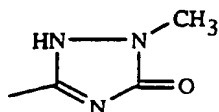
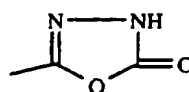
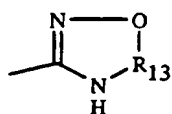
- R₁₄ représente O ou C=O,

- X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

- alk représente un radical alkyle ou alkylène,
 - alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène,
- étant entendu que les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone et les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,
- ainsi que leurs sels et leurs isomères lorsqu'ils comportent au moins un centre asymétrique.
- 2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₇ et R₈ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi les cycles pipéridino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine.
- 3 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₉ et R₁₀ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi les cycles pipéridino, perhydroazépinyl-1, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, pyrrolidinyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2, thiomorpholino ou indolyl-1, ces cycles pouvant être éventuellement substitués par au moins un radical alkyle.
- 4 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical méthylène, éthylène, CHOH, CHR₆ ou un atome de soufre caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé réactif de l'acide carbamique, obtenu éventuellement in situ par action d'un dérivé réactif de l'acide carbonique choisi parmi le N,N'-diimidazole carbonyl, le phosgène, le diphosgène le triphosgène et le chloroformiate de p-nitrophényle sur un dérivé de formule :



- dans laquelle R représente un radical méthylène, éthylène, CHOH, CHR₆ ou un atome de soufre et R₁, R₂, R₄, R₅ et R₆ ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur une aniline dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux -alk-SO₂H,
- 5 -SO₂-NH-CO-R₁₁, -B(OH)₂, -SO₂-NH-SO₂-R₁₁, -CO-NH-CO-R₁₁, -CO-NH-SO₂-R₁₁, -C(NH₂)=NOH, -SO₂-NH-R₁₂, -CO-NH-R₁₂,



- et éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy,
- 10 alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo,
- 15 -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO₂-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5, isole le produit obtenu et le transforme éventuellement en sel.
- 20 5 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical

hydroxyiminoalkyle ou alcoxyiminoalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir le dérivé acylé correspondant de formule (I) sur un dérivé de formule :

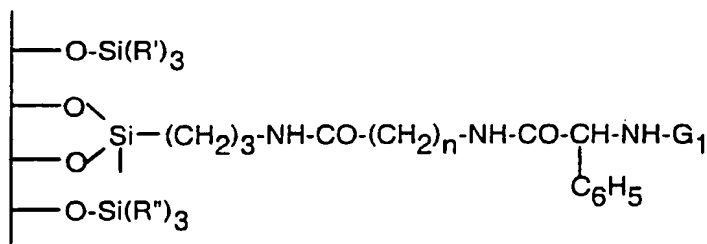


dans laquelle R_{17} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

6 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_3 représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical carboxy, -alk-COOH, -O-alk-COOH, -alk'-COOH, -CH=CH-COOH, -CO-COOH, -S-alk-COOH, -SO-alk-COOH, -SO₂-alk-COOH, -C(=NOH)-COOH, -O-CH₂-alk'-COOH ou -CX=N-O-alk-COOH et R_1 , R_2 , R_5 et R_6 sont définis comme dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on hydrolyse ou, selon le cas, hydrogénolyse un ester correspondant de formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

7 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente SO ou SO₂ caractérisé en ce que l'on oxyde un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un atome de soufre, isole le produit obtenu et le transforme éventuellement en sel.

8 - Procédé de séparation des énantiomères des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on effectue une chromatographie sur une phase chirale définie par la structure :



dans laquelle les symboles R' , identiques ou différents, et R'' , identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyles contenant 1 à 10 atomes de

carbone, G_1 représente un groupement électro-attracteur et n représente un nombre entier compris entre 3 et 13 inclusivement.

9 - Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent comme principe actif au moins un des composés selon l'une des revendications 1 à 3.

- 5 10 - Médicaments selon la revendication 9 utilisables pour le traitement des désordres liés à la CCK et à la gastrine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/FR 94/00006

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07K5/06 C07D207/10 A61K37/02 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, A, 93 01167 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 21 January 1993 see the whole document ---	1-10
A	WO, A, 91 13862 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 19 September 1991 see claims; examples -----	1, 9, 10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 1994

Date of mailing of the international search report

20. 05. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 94/00006

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9301167	21-01-93	FR-A- 2678938	15-01-93
		AU-A- 2327592	11-02-93
		CA-A- 2102697	11-01-93
		EP-A- 0527069	10-02-93

WO-A-9113862	19-09-91	FR-A- 2659653	20-09-91
		AU-B- 637220	20-05-93
		AU-A- 7570491	10-10-91
		EP-A- 0520016	30-12-92
		JP-T- 5504970	29-07-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. - Internationale No
PCT/FR 94/00006

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 5 C07K5/06 C07D207/10 A61K37/02 A61K31/40		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 5 C07K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WD,A,93 01167 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 21 Janvier 1993 voir le document en entier ---	1-10
A	WD,A,91 13862 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 19 Septembre 1991 voir revendications; exemples -----	1,9,10
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div style="width: 45%;"> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"B" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">11 Avril 1994</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">20. 05. 94</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Fuhr, C</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem : Internationale No

PCT/FR 94/00006

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9301167	21-01-93	FR-A- 2678938	15-01-93
		AU-A- 2327592	11-02-93
		CA-A- 2102697	11-01-93
		EP-A- 0527069	10-02-93

WO-A-9113862	19-09-91	FR-A- 2659653	20-09-91
		AU-B- 637220	20-05-93
		AU-A- 7570491	10-10-91
		EP-A- 0520016	30-12-92
		JP-T- 5504970	29-07-93
